⑥ Iné	✔ **Activelle tbl flm 1x28 (dávkovač kalendár.PP)**	⊙ Možno vydávať

Dispenza?ný protokol 6.D

Interné údaje:	
Dátum ostatnej revízie:	**2019-06-01 10:14:24**
Interné číslo záznamu:	**1639**
Registračné informácie:	
Aplikačná forma:	**filmom obalené tablety**
Registračné číslo produktu:	**56/0215/05-S**
Kód štátnej autority (ŠÚKL):	**46645**
ATC klasifikácia III. stupňa:	**HLG03F - Gestagény a estrogény v kombinácii**
ATC klasifikácia IV. stupňa:	**HLG03FA - Gestagény a estrogény, fixné kombinácie**
Stav:	**✔ Aktívny**
Výdaj:	**★ Viazaný**
V SR od:	**08/2005**
Cena orientačne [€]:	

Príloha č.1 k notifikácii o zmene, ev.č.: 2016/01342-Z1A

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. **NÁZOV LIEKU**

Activelle 1 mg/0,5 mg filmom obalené tablety

2. **KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE**

Každá filmom obalená tableta obsahuje:

Estradiol 1 mg (ako hemihydrát estradiolu) a noretisterónacetát 0,5 mg.

Pomocné látky so známym účinkom: monohydrát laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. **LIEKOVÁ FORMA**

Filmom obalené tablety.

Biele filmom obalené, okrúhle, bikonvexné tablety s priemerom 6 mm. Na jednej strane tabliet je vyryté NOVO 288 a na druhej býk Apis.

4. **KLINICKÉ ÚDAJE**

4.1 Terapeutické indikácie

Hormonálna substitučná liečba (HSL) pri príznakoch vznikajúcich z nedostatku estrogénu u žien v menopauze, ktoré sú viac ako 1 rok po poslednej menštruácii.

Na prevenciu osteoporózy u postmenopauzálnych žien so zvýšeným rizikom vzniku fraktúr, ktoré netolerujú, alebo sú pre ne kontraindikované iné lieky schválené na prevenciu osteoporózy.

Nie sú dostatočné skúsenosti s liečbou žien starších ako 65 rokov.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Activelle je určený na kontinuálnu kombinovanú HSL žien s intaktnou maternicou.

Podáva sa perorálne jedna tableta denne bez prerušenia, najlepšie vždy v rovnakom čase každý deň.

Na začatie a pokračovanie v liečbe postmenopauzálnych symptómov sa má použiť najnižšia účinná dávka pre najkratšie trvanie liečby (pozri tiež časť 4.4).

Prechod na vyššiu dávku kombinovaného lieku by mal byť indikovaný len v prípade, ak sa ani po 3 mesiacoch liečby nedostaví zmiernenie príznakov.

Ženy bez menštruácie, ktoré neužívajú HSL, alebo ženy, prechádzajúce z inej kontinuálnej kombinovanej HSL, môžu začať liečbu liekom Activelle v ľubovoľnom vhodnom dni. Ženy prechádzajúce zo sekvenčného režimu HSL, majú začať liečbu hneď po vysadení lieku a po skončení krvácania.

Ak pacientka zabudla užiť tabletu, má ju užiť hneď ako to bude možné, do nasledujúcich 12 hodín. Ak uplynulo viac ako 12 hodín, tableta sa má zlikvidovať. Vynechanie dávky môže zvýšiť pravdepodobnosť náhleho krvácania a špinenia.

- **Kontraindikácie**

– Známa, prekonaná alebo suspektná rakovina prsníka

– Známe, prekonané alebo suspektné estrogén-dependentné zhubné nádory (napr. rakovina endometria)

– Nediagnostikované krvácanie z pošvy

– Neliečená hyperplázia endometria

– Predchádzajúce alebo aktívne žilové tromboembolické ochorenie (hlboká žilová trombóza, pľúcna embólia)

– Známe trombofilné poruchy (napr. deficiencia proteínu C, proteínu S alebo antitrombínu (pozri časť 4.4)

– Aktívne alebo predchádzajúce arteriálne tromboembolické ochorenie (napr. angína, infarkt myokardu)

– Akútne alebo ochorenie pečene v anamnéze, alebo ak takéto ochorenie pečene bolo prekonané a pečeňové testy sa nevrátili na normálne hodnoty

– Známa precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok

– Porfýria.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Liečba postmenopauzálnych symptómov HSL sa má začať len v prípade, že príznaky majú nepriaznivý vplyv na kvalitu života. Vo všetkých prípadoch musí byť aspoň raz ročne starostlivo posúdené riziko a prínos, a v HSL sa má pokračovať len tak dlho, pokým prínos prevažuje nad rizikom.

Dôkazy týkajúce sa rizika spojeného s HSL pri liečbe predčasnej menopauzy sú obmedzené. Vzhľadom k nízkej úrovni absolútneho rizika u mladších žien, však pomer prínosov a rizík pre tieto ženy, môže byť priaznivejší ako u starších žien.

Lekárske vyšetrenie/kontrolné vyšetrenia

Pred začatím alebo obnovením HSL sa musí získať úplná osobná a rodinná anamnéza pacientky. Lekárske vyšetrenia (vrátane vyšetrenia panvy a prsníkov) môžu poukázať na kontraindikácie a nebezpečenstvá použitia. Počas liečby sa odporúčajú pravidelné kontroly, ktorých frekvencia a zameranie je prispôsobené jednotlivej pacientke. Žena má byť poučená, že všetky zistené zmeny na prsníkoch musí oznámiť lekárovi alebo zdravotnej sestre (pozri dolu „Rakovina prsníka”). Vyšetrenia, vrátane vhodných zobrazovacích metód napr. mamografie sa majú vykonávať v súlade so súčasne akceptovanou skríningovou praxou a majú byť prispôsobené klinickým potrebám jednotlivej pacientky.

Stavy, ktoré si vyžadujú zvýšený dohľad

Ak je prítomný ktorýkoľvek z nasledujúcich stavov, príp. sa objavil a/alebo sa zhoršil počas tehotenstva, alebo počas predchádzajúcej hormonálnej liečby, pacientky sa musia veľmi pozorne sledovať. Je potrebné vziať do úvahy, že tieto stavy sa môžu opakovať, alebo zhoršiť počas liečby liekom Activelle:

– Leiomyóm (fibroidy maternice) alebo endometrióza

– Rizikové faktory tromboembolických porúch (pozri nižšie)

– Rizikové faktory pre estrogén-dependentné nádory, napr. prvý stupeň dedičnosti nádoru prsníka

– Hypertenzia

– Ochorenia pečene (napr. adenóm pečene)

– Diabetes mellitus s vaskulárnym postihnutím alebo bez neho

– Žlčové kamene

– Migréna alebo (silná) bolesť hlavy

– Systémový lupus erythematosus

– Hyperplázia endometria v anamnéze (pozri nižšie)

– Epilepsia

– Astma

– Otoskleróza.

Dôvody na okamžité ukončenie liečby

Liečba musí byť ukončená v prípade objavenia sa kontraindikácie a v nasledujúcich prípadoch:

– Žltačka alebo zhoršenie pečeňových funkcií

– Významné zvýšenie krvného tlaku

– Nový výskyt bolesti hlavy migrenózneho typu

– Tehotenstvo.

Hyperplázia endometria a karcinóm

U žien s intaktnou maternicou riziko hyperplázie endometria a karcinónu je zvýšené, keď sú estrogény podávané samostatne dlhšiu dobu. Hlásené zvýšené riziko rakoviny endometria u žien užívajúcich samotné estrogény sa pohybuje od 2- až do 12-násobku v porovnaní so ženami neužívajúcimi estrogény, v závislosti na dĺžke liečby a dávke estrogénov (pozri časť 4.8). Po ukončení liečby môže pretrvávať zvýšené riziko po dobu viac ako 10 rokov.

Pridanie progestagénu cyklicky po dobu najmenej 12 dní na mesiac/28 dní cyklu alebo kontinuálna kombinovaná estrogén-progestagénová liečba žien, ktoré nie sú po hysterektómii, zabraňuje tomuto zvýšenému riziku spojeného s HSL samotnými estrogénmi.

Počas prvých mesiacov liečby sa môže objaviť náhle krvácanie a špinenie. Ak náhle krvácanie alebo špinenie pokračuje po prvých mesiacoch liečby, objaví sa po určitom čase počas liečby, prípadne pretrváva po prerušení liečby, príčina krvácania musí byť zistená. Vyšetrenie môže zahŕňať biopsiu sliznice maternice na vylúčenie malignity endometria.

Rakovina prsníka

Celkové dôkazy naznačujú, že zvýšené riziko rakoviny prsníka u žien užívajúcich kombinovanú estrogén-progestagénovú HSL, prípadne tiež HSL so samotnými estrogénmi, je závislé od doby užívania HSL.

Randomizované placebom - kontrolované štúdie „Women's Health Initiative study" (WHI), a epidemiologické štúdie zhodne poukazujú na zvýšené riziko rakoviny prsníka u žien užívajúcich kombinovanú estrogén-progestagénovú HSL, ktoré sa prejaví asi po 3 rokoch (pozri časť 4.8).

Zvýšené riziko sa prejaví v priebehu niekoľkých rokov užívania, ale návrat k normálnym hodnotám nastane po niekoľkých (najviac 5) rokov od ukončenia liečby.

HSL, hlavne kombinovaná estrogén-progestagénová liečba zvyšuje hustotu mamografického zobrazenia, čo môže mať nepriaznivý vplyv na rádiologickú detekciu rakoviny prsníka.

Ovariálny karcinóm

Ovariálny karcinóm je oveľa zriedkavejší ako karcinóm prsníka.

Z epidiemologických dôkazov rozsiahlej metaanalýzy vyplýva, že u žien užívajúcich HSL obsahujúcu iba estrogén alebo kombináciu estrogénu a progestagénu existuje mierne zvýšené riziko, ktoré sa prejaví do piatich rokov užívania a po vysadení liečby sa postupne znižuje.

Niektoré iné štúdie, vrátane skúšania Iniciatívy pre zdravie žien (WHI), naznačujú, že užívanie kombinovaných liekov HSL môže byť spojené s podobným alebo trochu nižším rizikom (pozri časť 4.8).

Žilová tromboembólia

HSL je spojená s 1,3 až 3-násobným rizikom žilovej tromboembólie (VTE), napr. hlboká žilová trombóza alebo pľúcna embólia. Objavenie sa takýchto prípadov je pravdepodobnejšie v prvom roku HSL, ako neskôr (pozri časť 4.8).

Pacientky so známymi trombofilnými stavmi majú zvýšené riziko VTE a HSL môže prispievať k tomuto riziku. HSL je preto u týchto pacientok kontraindikovaná (pozri časť 4.3).

Všeobecne uznávané rizikové faktory VTE zahŕňajú užívanie estrogénov, vyšší vek, veľký chirurgický zákrok, dlhšiu imobilizáciu, obezitu (BMI > 30 kg/m^2), graviditu/popôrodné obdobie, systémový lupus erythematosus (SLE) a rakovinu. Nie je zhoda v názore o možnej úlohe varikóznych žíl pri VTE.

Rovnako ako u všetkých pacientov po operácii je potrebné uvažovať o profylaktických opatreniach na prevenciu vzniku VTE po operáciách. Ak je pravdepodobná dlhšia imobilizácia po elektívnej chirurgii, odporúča sa dočasné prerušenie HSL 4 až 6 týždňov pred zákrokom. Liečba sa má znova začať až po úplnej mobilizácii pacientky.

U žien, ktoré nemajú v osobnej anamnéze VTE, ale s anamnézou u príbuzných prvého stupňa v mladom veku, môže sa uvažovať o skríningu po starostlivom zvážení s ohľadom na jeho obmedzenia (iba časť trombofilných defektov je identifikovaná skríningom).

Ak je identifikovaný trombofilný defekt, ktorý sa vylučuje s trombózou u rodinných príslušníkov, alebo je „závažný“ (napr. nedostatok antitrombínu, proteínu S, alebo proteínu C alebo kombinácia defektov), HSL je kontraindikovaná.

Ženy, ktoré sú už na chronickej antikoagulačnej liečbe vyžadujú starostlivé posúdenie prínosu/rizika užívania HSL.

Ak sa VTE vyvíja po začatí liečby, liečba sa má ukončiť. Pacientky treba informovať, aby navštívili svojho lekára ihneď, ako zbadajú možné tromboembolické príznaky (napr. bolestivé opuchy nohy, náhla bolesť na hrudi, dýchavičnosť).

Ischemická choroba srdca (ICHS)

V randomizovaných kontrolovaných štúdiách nie je žiaden dôkaz o ochrane pred infarktom myokardu u žien s existujúcim ochorením ICHS alebo bez ICHS, ktoré dostávali kombinovanú estrogén-progestanénovú, alebo len estrogénovú HSL.

Relatívne riziko vzniku ICHS počas užívania kombinovanej estrogén-progestagénovej HSL je mierne zvýšené. Pretože základné absolútne riziko ICHS je výrazne závislé od veku, počet ďalších prípadov ICHS kvôli užívaniu estrogén-progestagénov je veľmi nízky u zdravých žien blízko menopauzy, ale bude rásť s pribúdajúcim vekom.

Ischemická cievna mozgová príhoda

Kombinovaná estrogén-progestagénová liečba a liečba samotnými estrogénmi sú spojené až s 1,5-násobným zvýšením rizika ischemickej cievnej mozgovej príhody. Toto relatívne riziko sa nemení vekom, alebo časom od menopauzy. Avšak, pretože základné riziko mozgovej príhody je výrazne závislé od veku, celkové riziko mozgovej príhody u žien, ktoré užívajú HSL bude rásť s vekom (pozri časť 4.8).

Iné stavy

Estrogény môžu spôsobovať zadržiavanie tekutín a preto je potrebné pacientky so

srdcovou alebo obličkovou dysfunkciou pozorne sledovať.

Ženy s preexistujúcou hypertriglyceridémiou sa majú pozorne sledovať počas liečby estrogénom alebo HSL, pretože v zriedkavých prípadoch dochádza k veľkému zvýšeniu triglyceridov v plazme, čo vedie k pankreatitíde, ako to bolo popísané pri liečbe estrogénom.

Estrogény zvyšujú hladinu globulínu viažuceho tyroid (TBG), spôsobujúceho zvýšenie cirkulujúcich hormónov štítnej žľazy merané ako bielkovina viažuca jód (PBI), hladiny T4 (na kolóne alebo rádioimunoanalýzou) alebo hladiny T3 (rádioimunoanalýzou). Absorpcia T3 je znížená odzrkadľujúc zvýšený TBG. Koncentrácie voľnej T4 a voľnej T3 sú nezmenené. Ostatné viažuce bielkoviny môžu byť v sére zvýšené, napr. globulín viažuci kortikoid (CBG), globulín viažuci pohlavné hormóny (SHBG) vedúce k zvýšeniu cirkulujúcich kortikosteroidov príp. pohlavných steroidov. Koncentrácie voľných alebo biologicky aktívnych hormónov sú nezmenené. Ďalšie bielkoviny plazmy môžu byť zvýšené (angiotenzinogén/renín substrát, alfa – 1– antitrypsín a ceruloplazmín).

HSL nezlepšuje kognitívne funkcie. Existujú údaje z WHI štúdie o zvýšení rizika možnej demencie u žien, ktoré začali užívať kontinuálne kombinovanú alebo len estrogénovú HSL po 65. roku života.

Activelle obsahuje monohydrát laktózy. Pacientky so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, lapónskeho deficitu laktázy alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie nesmú tento liek užívať.

4.5 Liekové a iné interakcie

Metabolizmus estrogénov a progestagénov môže byť zvýšený, ak sú súčasne podávané látky, o ktorých je známe, že stimulujú enzýmy metabolizujúce lieky, konkrétne enzýmy cytochrómu P 450 , ako sú antikonvulzíva (napr. fenobarbital, fenytoín, karbamazepín) a protiinfekčné látky (napr. rifampicín, rifabutín, nevirapín, efavirenz).

Ritonavir, telaprevir a nelfinavir, hoci sú známe ako silné inhibítory, naopak vykazujú indukujúce vlastnosti, keď sú podávané súčasne so steroidnými hormónmi. Rastlinné prípravky obsahujúce ľubovník bodkovaný *(Hypericum perforatum)* môžu indukovať metabolizmus estrogénov a progestagénov.

Klinicky, zvýšený metabolizmus estrogénov a progestagénov môže zapríčiniť zníženie účinku a zmeny v profile maternicového krvácania.

Lieky, ktoré inhibujú aktivitu pečeňových mikrozomálnych lieky metabolizujúcich enzýmov napr. ketokonazol, môžu zvyšovať cirkulujúce hladiny účinných látok lieku

Activelle.

Súbežné podávanie cyklosporínu a lieku Activelle môže spôsobiť zvýšenú hladinu cyklosporínu, kreatínínu a transamináz v krvi, kvôli zníženému metabolizmu cyklosporínu v pečeni.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Activelle je kontraindikovaný počas gravidity.

Ak sa gravidita zistí počas liečby liekom Activelle, liečba musí byť okamžite ukončená.

Klinické údaje z limitovaného počtu tehotenstiev, keď došlo k expozícii plodu, naznačujú škodlivé účinky noretisterónu na plod. Ak sa použili vyššie dávky ako sú normálne používané v OC a HSL, bola pozorovaná maskulinizácia plodu ženského pohlavia.

Výsledky väčšiny epidemiologických štúdií popisujúcich neúmyselné vystavenie plodu kombináciam estrogénov a progestagénov nedokázali ich teratogenný ani embryotoxický vplyv.

Laktácia

Activelle je kontraindikovaný počas laktácie.

Fertilita

Nie sú dostupné žiadne údaje.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Nie je známy vplyv lieku Activelle na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Klinické skúsenosti

V klinických štúdiách s liekom Activelle najčastejšie popisovanými nežiaducimi účinkami u približne 10% až 20% pacientok boli krvácanie z pošvy a bolestivosť/citlivosť prsníkov. Krvácanie z pošvy sa objavuje obvykle v prvých mesiacoch liečby. Bolesť prsníkov sa obvykle stratí po niekoľkých mesiacoch liečby. Všetky nežiaduce účinky zistené v randomizovaných klinických štúdiách boli pozorované s vyššou frekvenciou u pacientok liečených liekom Activelle v porovnaní s placebom, a ktoré podľa všeobecného názoru možno súvisia s liečbou, sú uvedené

nižšie.

Triedy orgánových systémov	Veľmi časté ≥ 1/10	Časté ≥ 1/100; < 1/10	Menej časté ≥ 1/1 000; < 1/100	Zriedkavé ≥ 1/10 000; < 1/1 000
Infekcie a nákazy		Genitálna kandidóza alebo vaginitída, pozri tiež ”Poruchy reprodukčného systému a prsníkov”		
Poruchy imunitného systému			Precitlivenosť, pozri tiež ”Poruchy kože a podkožného tkaniva”	
Poruchy metabolizmu a výživy		Zadržiavanie tekutín, pozri tiež „Celkové poruchy a reakcie v mieste podávania”		
Psychické poruchy		Depresia alebo zhoršenie depresie	Nervozita	
Poruchy nervového systému		Bolesť hlavy, migréna alebo zhoršenie migrény		